

Hommage de l'a

7301

Estratto da **Biochimica e Terapia Sperimentale**

Anno III.

Fasc. V.

Prof. A. LONGO

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY	
Coll.	welTROmec
Call	pam
No.	WC 715
	1911
	L 85s

Sopra alcuni casi di Leishmaniosi
trattati col 606 di Ehrlich-Hata.



MILANO

Industria Grafica Italiana STUCCHI, CERETTI & C.

3 Via Vittadini - 3

1911



22200147335

Sopra alcuni casi di Leishmaniosi trattati col 606 di Ehrlich-Hata ⁽¹⁾

per il Prof. A. LONGO.

Non ostante le numerose ed affannose ricerche, cui ha dato luogo la leishmaniosi in quest'ultimo triennio, molti punti oscuri restano ancora a chiarire, e tra essi oscurissimi quelli relativi alla profilassi ed alla terapia di tale affezione.

I tentativi di terapia della leishmaniosi non si contano più, e si può ben dire che nessuno dei rimedii più in voga contro le anemie è stato risparmiato, così come non è stato trascurato nessuno dei farmaci che potevano far sperare in una sterilizzazione dell'organismo infetto. Anch'io nei numerosi casi, che ho potuto osservare in poco più di un anno, ho avuto occasione di saggiare l'azione di parecchi di tali farmaci, ma la malattia ha seguito fatalmente il suo corso, poco o punto modificato dagli svariati rimedii adoperati. Di essi solo i preparati arsenicali parvero in qualche caso spiegare una certa azione favorevole, e determinare qualche miglioramento, purtroppo transitorio. Tale constatazione, e soprattutto le proprietà sterilizzanti insieme ed atossiche, attribuite al preparato di Hata-Ehrlich, mi fecero sperare che anche nella leishmaniosi esso potesse spiegare gli effetti brillanti determinati nella sifilide e nelle spirillosi, tanto più che anche in altre infezioni da protozoi (malaria, tripanosomiasi) si pretendeva che avesse dato risultati soddisfacenti.

Credo di essere stato il primo a saggiare nella leishmoniosi uma-

(1) Comunicazione fatta al VII Congresso di Pediatria. — Palermo, aprile 1911.

na l'azione dell'arsenobenzolo, ed ai risultati dei miei primi tentativi fu accennato nell'ultimo congresso dermosifilografico di Roma dal Prof. M. Ascoli.

Quando questi tentativi furono intrapresi (Settembre 1910), avendosi ancora ben scarse notizie sulla tollerabilità dei bambini per il 606, volli assicurarmene mediante alcune ricerche preliminari eseguite su bambini ereditari, degenti nella clinica pediatrica della R. Università di Roma, messi gentilmente a mia disposizione dal mio illustre Maestro il prof. Concetti.

Partendo dalla dose iniziale di gr. 0,005 p. K., ed aumentando progressivamente, potei constatare che i bambini ereditari possono tollerare, senza che si manifesti il più lontano accenno d'intossicazione, gr. 0,03 di 606 p. K. Non saggiai dosi superiori, non avendo intenzione nella cura della leishmaniosi di oltrepassare quella quantità.

I bambini affetti da leishmaniosi da me trattati col 606 furono quattro, ne riepilogherò brevissimamente le storie.

Osserv. 1. — Napoli Domenico di anni 5 $\frac{1}{2}$ da Acitrezza accolto in clinica il 29-11-1910.

Se se ne eccettua il morbillo, sofferto a 4 anni, nulla di notevole registra l'anamnesi remota.

E' ammalato da 8 mesi con febbre a tipo irregolarissimo resistente a qualsiasi terapia, anemia sempre crescente, modico dimagrimento, notevole sviluppo dell'addome; del resto nessun altro disturbo degno di nota.

Quando fu accolto in clinica si presentava in condizioni generali discrete: la nutrizione non era molto scaduta, modica l'anemia (cc. rr. 3.500.000, cc. bb. 5,560 Hb (Fleischl) 60), vivacità del bambino normale. La febbre era a tipo continuo remittente, non molto elevata, ed oscillava fra 37.°5 e 38.°1.

La milza, fortemente ingrandita, raggiungeva col suo polo anteriore il prolungamento della marginale sinistra, col margine inferiore oltrepassava di 2 cm. la trasversa ombelicale; il limite superiore dell'organo, rilevato posteriormente, lungo la marginale della scapola, appariva normale.

Il fegato oltrepassava in basso di due buone dita trasverse l'arcata costale sul prolungamento della mammillare, mentre il margine superiore sulla stessa linea si presentava normale. Ad evitare inutili ripetizioni dirò che in tutti i casi i limiti superiori del fegato e della milza furono trovati normali alla percussione, e che la palpazione oltre l'aumento di volume e di consistenza di tali organi, non faceva riscontrare altro di anormale. Urine normali.

Nel succo splenico aspirato trovai abbondanti corpi di Leishmann.

Al bambino furono iniettati gr. 0,14 di 606 (0,01 p. K.) in soluzione debolmente alcalina, in una regione glutea.

La reazione locale fu insignificante, la temperatura si abbassò for-

temente 3 ore dopo l'iniezione (38.1-36.1), poi risali all'altezza primitiva, e nei due giorni che il bambino restò ancora in clinica non si notò alcuna differenza apprezzabile dal decorso antecedente. Dalle temperature raccolte dal padre a casa pareva che i periodi di apiressia si fossero fatti più ampi, ma dovemmo convincerci della poca attendibilità di quelle cifre quando volemmo controllarne qualcuna. Il polso si fece più frequente (98-110) mentre le condizioni del respiro restarono invariate; normali continuarono a presentarsi le urine.

L'aspetto generale del bambino dopo l'iniezione fu di maggiore abbattimento, presentò marcata anoressia e si notò una leggera accentuazione del pallore della cute; tale accentuazione del pallore era poi marcatissima quando ci fu riportato il bambino quindici giorni dopo l'iniezione.

Tale stato di lieve aggravamento persistette, a dire del padre, per circa un mese o poco più dopo l'iniezione, poi gradatamente le febbri scomparvero, tornò l'appetito, migliorò il colore della cute, il bambino ripigliava la vivacità primitiva e pareva rinato, come si esprimeva il padre. Quando però volemmo noi stessi controllare tale miglioramento, dovemmo constatare che, fatta eccezione dello stato della nutrizione, tutto il resto era allo *statu quo ante*.

Osservaz. II. — A. Alfonso da Catania, di anni 9, veniva ricoverato in Clinica il 9-12-1910.

Il bambino era ammalato da 14 mesi con febbri irregolari, in principio caratterizzate per malariche, anemia e denutrizione progressiva, accompagnate a graduale ingrandimento dell'addome. A larghi intervalli aveva avuto delle ematemesi. Quando fu da noi osservato presentava: denutrizione molto pronunziata, sviluppo scheletrico meschino, anemia marcata (cc. rr. 2.440.000 cc. bb. 2.700, Hb 45). Il bambino aveva febbre irregolarmente remittente: 38°-38,8, polso frequente: 108-125, respiro 30-32 al 1'.

La milza raggiungeva in basso l'ombelicale trasversa, anteriormente il prolungamento della marginale sinistra. Il fegato, uniformemente ingrandito, debordava tre dita dall'arcata costale sul prolungamento della mammillare destra. Normali le urine. Numerosissimi corpi di Leishmann nel succo splenico.

Al bambino, che pesava Kg. 16.800, furono iniettati per via endovenosa gr. 0.08 di 606 in soluzione debolmente alcalina.

Non ostante la piccolissima quantità di farmaco somministrato (appena 1/6 della dose che avevo visto tollerare benissimo dagli erodoluetici), all'iniezione seguì un'intossicazione arsenicale acuta, di cui tutti i nostri sforzi non valsero a scongiurare i tristi effetti, ed il bambino soccombeva circa 36 ore dopo l'iniezione medesima.

Osserv. III. — S. Carmela di anni 4 da Catania, accolta in clinica il 22-1-11.

Ammalata da due mesi con febbre irregolare ed anemia, che era andata rapidamente aggravandosi. Di tanto in tanto la bambina aveva presentato edemi alle mani ed ai piedi più o meno fugaci, e piccole petecchie sull'addome, che persistevano quando la bambina fu condotta da noi.

Allora la bambina si presentava anemizzata (cc. rr. 3.000.000, cc. bb. 6.200, Hb 70), denutrita, pesava Kg. 11.000 e presentava edemi alle mani ed ai piedi. Il fegato non appariva ingrandito, la milza invece, voluminosissima, occupava quasi tutta la metà sinistra dell'addome, raggiungeva in basso la S. I. A. S., e col suo margine anteriore distava appena un centimetro dalla linea mediana. La temperatura, irregolarmente intermittente, oscillava tra 37° e 40-41°, polso 120-140, atti respiratorii 40 al 1'. Le urine si presentavano normali.

Furono inoculati nelle masse muscolari glutee gr. 0,08 di 606. La temperatura da 40° scese rapidamente a 36°, la bambina accusò senso di freddo, ed in serata apparve più abbattuta del solito, del resto non si ebbe altro sintomo degno di nota. Nei giorni successivi all'iniezione la febbre mantenne un decorso identico a quello presentato antecedentemente; solo verso l'8° giorno cominciò a decrescere, le intermissioni si fecero più lunghe, e la curva termica assunse un aspetto nettamente quartanario (10°-16° giorno) con massimi di 39°-40°. Le urine si mantennero sempre normali.

Il 14° giorno fu ripetuta la puntura della milza che rivelò la presenza di numerosi corpi di Leishmann abbastanza ben conservati. Il giorno seguente fu praticata una seconda iniezione endomuscolare di grammi 0,05 di 606. Anche a questa seguì un forte abbassamento di temperatura, che la dimani si rialzava, per seguire un andamento irregolarissimo nei giorni seguenti, oscillando tra 37.1 e 39.3.

Otto giorni dopo la bambina per espresso volere dei genitori veniva ricondotta a casa, e vi moriva di lì a pochi giorni.

Osserv. IV. — D. Giovanni di 18 mesi da Catania, veniva accolto in clinica il 30-1-1911.

In esso la malattia si sarebbe iniziata da 4 mesi, con le solite febbri ad andamento irregolare, cui un paio di mesi dopo si aggiungevano disturbi intestinali di lieve entità, caratterizzati da deiezioni verdi, diarroiche, fetide e commiste a scarsa quantità di muco.

All'esame obbiettivo si constatò nutrizione abbastanza scaduta (peso Kg. 9,000) colorito bruno pallido, assenza di edemi e di emorragie cutanee. La temperatura oscillava fra 37° e 39° 3, il bambino presentava 100 pulsazioni e 20-25 atti respiratorii al 1'.

Segni di leggero catarro bronchiale diffuso. Grosso addome timpanico. La milza fortemente ingrandita, oltrepassava in basso di cm. 1.5 l'ombelicale trasversa, anteriormente raggiungeva il prolungamento della marginale sinistra. Il fegato invece si presentava di dimensioni normali, ne era solo leggermente aumentata la consistenza. Urine normali. Es. del sangue: cc. rr. 2.860.000, cc. bb. 6.000, Hb 45.

Numerosi corpi di Leishmann nel succo splenico.

Iniezione nelle masse muscolari glutee di gr. 0,06 di Salvarsan. All'iniezione non seguì ipotermia, nè alcun altro disturbo spiacevole. Nei tre giorni seguenti nulla si poté notare di interessante; la temperatura dopo una breve discesa a 36° (nel secondo giorno dopo l'iniezione) risalì nuovamente alle cifre primitive, le superò anzi alquanto, presentando intermissioni meno pronunciate e durature di quelle presentate prima dell'iniezione.

Rivedemmo il bambino otto giorni dopo, e la madre ci riferiva che la

febbre era stata sempre elevata ed il bambino più abbattuto; noi potemmo constatare un'evidente accentuazione dell'anemia.

Un mese dopo le condizioni erano ancora peggiori, l'anemia aumentata, il bambino profondamente abbattuto; il limite anteriore della milza raggiungeva quasi la linea mediana e l'inferiore la S. I. A. S.: le condizioni del fegato erano invariate.

Come si vede i risultati delle iniezioni di 606 nella leishmaniosi furono tali che non occorreranno molte parole ad illustrarli.

Purtroppo ci fu impossibile eseguire l'autopsia del secondo bambino, sicchè difficile riesce lo stabilire i fattori, ai quali in quel caso fu dovuto l'esito letale. Si può però escludere che in esso possa essersi trattato di intolleranza per i composti arsenicali dovuta alla tenera età del soggetto. A parte il fatto che dalle mie precedenti ricerche risulta che i bambini tollerano dosi di 606 molto superiori alle comuni dosi terapeutiche degli adulti, è noto il fatto della maggiore tollerabilità di essi per i composti arsenicali, probabilmente per una maggiore attività dell'emuntorio renale; nella cura della chorea infatti arriviamo a somministrare dosi di As. che sarebbero enormi per un adulto. Si comporterebbe diversamente l'organismo infantile nella somministrazione dei composti arsenicali per la via endovenosa? È difficile rispondere a tale domanda, per la cui soluzione non credo che siano state mai fatte ricerche in proposito. Altrettanto difficile riesce lo stabilire se in quel caso si fosse trattato di idiosincrasia individuale o di intolleranza determinata dalla leishmaniosi medesima: ulteriori tentativi avrebbero potuto forse illuminarci, ma non ci sentimmo autorizzati a praticarli.

Il 1° caso, l'unico, in cui il farmaco parve spiegare, almeno apparentemente e transitoriamente un'azione favorevole sul decorso della leishmaniosi, fu quello che ci incoraggiò agli ulteriori tentativi. I risultati di questi però ci dicono che in quel caso avrà potuto benissimo trattarsi di una delle solite soste del processo morboso, non rare ad osservarsi, specialmente quando la leishmaniosi colpisce soggetti in un periodo già inoltrato della seconda infanzia.

Nel 3° e 4° caso gli effetti del farmaco furono manifestamente nulli, come risulta dal decorso clinico di entrambi, e dai risultati forniti dal secondo esame del succo splenico nel 3° caso, col quale potemmo rilevare la presenza di parassiti altrettanto numerosi e ben conservati quanto al primo esame, non ostante che la seconda puntura splenica fosse stata eseguita quando tutta l'azione sterilizzante del rimedio avrebbe dovuto essersi già esplicata. Le iniezioni poi non impedirono l'esito fatale a breve scadenza in quel caso, nè il rapido progresso della malattia nel successivo.

Recentemente Nicolle (1) riferiva su 4 casi di leishmaniosi trattati col 606 con risultati punto dissimili da quelli ottenuti da me, e da Jemma (2) in un altro caso. Risultati parimenti negativi ottenne il Basile (3) in due cani affetti da leishmaniosi spontanea; solo Nicolle (4) avrebbe constatato la guarigione di un cane dopo una iniezione di Salvarsan. C'è da domandarsi se in questo caso isolato riferito da Nicolle non possa essersi trattato per avventura di una guarigione spontanea della leishmaniosi, non rara ad osservarsi nel cane, o di un'eccessiva scarsezza di parassiti, per cui essi poterono facilmente sfuggire all'esame microscopico (5).

Dirò di più che da quanto ho potuto constatare nei miei casi ho rilevato l'impressione che il 606, anzichè giovare, possa nuocere ai bambini affetti da leishmaniosi.

Rilevo anzitutto l'ipotermia consecutiva all'iniezione; di essa non trovo cenno negli altri casi, in cui il 606 è stato somministrato a bambini ereditetici. Negli adulti tal fatto è frequente, ma solo dopo iniezioni endovenose, e si accompagna ad altri sintomi d'intossicazione transitorii (vomito, diarrea, ecc.). Nei miei casi esso fu quasi costante ed isolato, nel senso che altri sintomi veri e propri d'intossicazione arsenicale non potemmo rilevare, però i bambini, dopo l'iniezione, si presentavano abbattuti, pareva che avessero perduto la vivacità abituale ed avevano anoressia marcata. Dopo qualche giorno colpiva un aumento spiccato della anemia anche grossolanamente apprezzabile, che si rilevò evidentissimo nelle ricerche ematologiche sistematiche eseguite per mio consiglio dal Dott. Abate. Questi poté notare in tutti gli iniettati un costante abbassamento più o meno rapido e marcato della cifra dei cc. rr. e del tasso emoglobinico, mentre che i leucociti si mantenevano inalterati per quantità e per qualità.

Ho voluto vedere se l'azione anemizzante del 606 fosse dovuta ad azione emolitica del preparato, constatabile anche in vitro. A tal fine mi son servito di emasie di varia provenienza (adulti e bambini sani, ed affetti di leishmaniosi o di altre malattie) cimentandole con il 606 in diluizioni svariate; i risultati furono costantemente negativi. Tal fatto e l'assenza di urobilina e di altri derivati emoglobinici nell'urina dei bambini trattati con quel preparato, mi fa pensare che l'azione anemizzante di esso sia legata più ad un'azione inibitrice del 606 sull'attività degli organi emopoietici, che ad una sua

(1) Soc. des mal throp. — Seduta 13 Aprile 1911.

(2) Atti del VII. Congr. Ital. di pediatria. — Palermo Aprile 1911.

(3) Rend. Acc. Lincei Sem II, fasc. 10, 1910.

(4) Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis, 1911, fasc. II.

(5) V. Sangiorgi: Pathologica. N. 61, 1911.

azione dissolvente sulle emazie, in altri termini si tratterebbe in quei casi di una anemia d'origine ipoplastica, anzichè emolitica.

Ho già accennato alle mie precedenti ricerche sulla tollerabilità dei bambini ereditari per il 606; in essi non ebbi mai a constatare il più insignificante sintomo spiacevole anche dopo iniezione di 0.01 — 0.03 p. K. del preparato; recentemente Baisch (1) riferisce su un caso di lues ereditaria in un neonato del peso di Kg. 2,400 da lui trattato con il 606, di cui iniettò gr. 0.30 in due riprese (gr. 0.06 p. K. ad ogni iniezione) senza alcun inconveniente, e con ottimi risultati; nei bambini affetti da leishmaniosi invece io ho constatato in genere mal tollerate dosi di gran lunga minori.

Io credo che possiamo renderci ragione della minore tollerabilità dei bambini affetti da leishmaniosi per il 606, tenendo conto dell'azione anemizzante di esso, molto verosimilmente legata all'azione punto favorevole da esso spiegata sugli organi emopoietici. Tale azione, che potrebbe essere nulla o trascurabile, o ad ogni modo poco appariscente, quando si ha da fare con soggetti non anemizzati e con apparati emopoietici poco o punto alterati, deve evidentemente essere molto più spiccata e grave, quando questi sono già in precedenza profondamente attaccati, com'è appunto il caso della leishmaniosi.

Un caso occorso recentissimamente in clinica mi conferma in tale modo di vedere. Trattavasi di un bambino di un mese, affetto da sifilide ereditaria grave, che si estrinsecava con manifestazioni cutanee (penfigo plantare e palmare, papule allo scroto, ulcera ombelicale), delle mucose (rinite, raucedine), viscerali (epato- e splenomegalia) ed ossee (pseudoparalisi di Parrot); un quadro più completo sarebbe stato difficile l'immaginarlo. Non ostante ciò le condizioni generali erano discrete, buona la nutrizione (peso Kg. 4.100) appena apprezzabile l'anemia (emazie 4.200.000 Hb 80, leucociti 6.800). Orbene, in questo bambino l'iniezione di gr. 0,10 di 606 non modificò affatto le condizioni della crasi sanguigna. Si notò bensì 24 ore dopo la iniezione una diminuzione di 200.000 emazie, ma ad essa non possiamo dare una qualche importanza, sia perchè transitoria (il giorno appresso il numero delle emazie risaliva a 4,400.000), sia perchè differenze siffatte possono occorrere nella conta dei corpuscoli rossi dello stesso sangue.

Vero è bensì che la sifilide ereditaria, spessissimo si accompagna ad anemia, e talora ad anemia grave. Veramente nei casi sin'ora riferiti, non si parla affatto di anemia, ma, ancorchè questa fosse

(1) Berl. Klin. Woch. 1911, N. 5, pag. 240.

esistita, e grave, possiamo renderci ragione dei risultati brillanti del Salvarsan quando si pensi che in quei casi gli effetti tossici (del resto transitori) del preparato sugli organi emopoietici erano di gran lunga compensati dalla eliminazione della causa dell'anemia preesistente.

Ricordo in proposito un bambino con penfigo sifilitico, anemia e spleno- ed epatomegalia che trattai col 606 nella clinica del Concetti; all'iniezione seguì rapida guarigione delle lesioni cutanee; l'anemia però parve farsi più pronunciata, e maggiore l'abbattimento del bambino. Tali condizioni durarono circa 15-20 giorni. Poi mi è stato riferito che il bambino rapidamente si rimise, e due mesi dopo si presentava nelle più floride condizioni di nutrizione e di sanguificazione.

Dall'altro canto, sebbene non ancora reso di pubblica ragione, a me consta di un caso occorso nella clinica del Concetti di un bambino ereditario con anemia gravissima e splenomegalia (W +) nel quale le iniezioni di 606 spiegano un'azione tutt'altro che favorevole. C'è da domandarsi dopo ciò se anche nella sifilide ereditaria uno stato anemico gravissimo non rappresenti una controindicazione all'uso del 606. Un'osservazione isolata non mi permette di affermarlo o negarlo, il fatto però credo che meriti di esser tenuto presente nelle osservazioni future.



